

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Giessen
Direktoren: Professor Dr. med. H. J. Dengler
Professor Dr. med. H. G. Lasch

**Zur Geschwindigkeit des venösen Rückstroms
aus der unteren Extremität
bei Gesunden und Venenkranken**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von
Peter Maubach
aus Eichenzell/Fulda

Giessen 1972

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Giessen
Direktoren: Professor Dr. med. H. J. Dengler
Professor Dr. med. H. G. Lasch

**Zur Geschwindigkeit des venösen Rückstroms
aus der unteren Extremität
bei Gesunden und Venenkranken**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von
Peter Maubach
aus Eichenzell/Fulda

Giessen 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Hj. Staudinger
Referent: Professor Dr. med. F. Heinrich
Correferent: Professor Dr. med. S. Grebe

I. Einleitung

II. Untersuchte Personengruppen und Methodik

III. Ergebnisse

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

VI. Tabellen

VII. Literatur

Zur Geschwindigkeit des venösen Rückstroms aus der unteren Extremität bei Gesunden und Venenkranken.

I. Einleitung.

Erkrankungen im Bereich des venösen Systems, vor allem der unteren Extremität, sind ständig im Zunehmen begriffen. Sei es, daß die Lebensgewohnheiten des hochzivilisierten Menschen oder seine veränderte Ernährung wesentliche Gründe für diese Tatsache darstellen, der Arzt ist jedenfalls in vermehrtem Maße gezwungen, sich mit gefäßkranken Patienten, arterieller wie venöser Symptomatik, zu befassen. So geben beispielsweise Schneider und Fischer (25) etwa eine Million Beinkrankter venöser Pathogenese in der BRD an, entsprechend nahezu 2 % der Gesamtbevölkerung. Bezieht man diese Zahl auf die 20- bis 60-Jährigen, die das Hauptkontingent der Erkrankten darstellen, hätte man mit annähernd 4 % zu rechnen. Drei Krankheitsbilder umfassen im wesentlichen die pathologischen Erscheinungen im venösen Gefäßanteil der unteren Extremität:

1. Der variköse Symptomenkomplex, der zu Beginn die Patienten aus kosmetischen Gründen zum Arzt führt, bei längerem Bestehen meist folgenreiche organische Veränderungen nach sich zieht.
2. Thrombotische Prozesse, im besonderen am tiefen Venensystem, mit der Lungenembolie als möglicher Folge und den Erscheinungen des postthrombotischen Syndroms.
3. Orthostatische Störungen der Kreislaufregulation, an deren Entstehen das Venensystem der Beine wesentlichen Anteil hat.

Die anatomischen Verhältnisse stellen sich recht kompliziert dar. Das tiefe (subfasciale) Venensystem wird mit den oberflächlichen (epifascialen) Venen durch spezielle Gefäßanteile, die Vv. perforantes, verbunden (Cockett'sche Gruppe, V. perforans Boyd, Dodd'sche Gruppe). Diese lassen in funktionstüchtigem Zustand zufolge ihrer Klappen einen Blutstrom nur von der Oberfläche zur Tiefe hin zu. Die tiefen Unterschenkelvenen verlaufen jeweils in einer Gefäßscheide mit den drei Unterschenkelarterien, in der Regel 2 - 3 Venen je Arterie. Außer diesen Venengruppen liegen noch die tiefen Muskelvenen vor und zwar 2 - 3 Gastrocnemius- und Soleus-Venen, so daß insgesamt 8 - 12 tiefe Unterschenkelvenen über die Vena poplitea in die Vena femoralis übergehen. Letztere weist manchmal einfache bis mehrfache Verzweigungen in Form von Vv. concomitantes auf. Den Abstrom aus der tiefen Oberschenkelmuskulatur besorgt die Vena femoris profunda.

Das epifasciale System wird im wesentlichen von der Vena saphena magna, parva und deren Ästen gebildet. Zahlreiche Spielarten der anatomischen Gegebenheiten, besonders der sub- und epifascialen Venen sind möglich (15, 16). Alle drei großen Gruppen enthalten bikuspidale Klappen, deren Anzahl nach proximal abnimmt, bis dann V. iliaca communis und V. cava klappenlos sind. Im Bereich des Unterschenkels weisen die Venen im Durchschnitt 3 - 5 Klappen auf 10 cm Strecke auf; dagegen finden sich im Oberschenkel im Mittel 1 - 2 Klappen auf 10 cm. Die Klappen sollen einen der Schwerkraft folgenden Blutfluß distalwärts verhindern. Physiologisch ist das Venensystem als kapazitives Niederdrucksystem mit relativ dünner Wandung aufzufassen, mit verhältnismäßig großen Volumenschwankungen, das zwei Aufgaben zu erfüllen hat:

1. Rückleitung des Blutes aus der Gliedmasse im Interesse der Aufrechterhaltung einer normalen Gewebsdurchblutung.
2. Speicherung und Entspeicherung größerer Blutvolumina im Interesse einer normalen Kreislaufregulation.

Zur Erfüllung der ersten Aufgabe ist eine Strömung des Blutes erforderlich, die eine Druckdifferenz zur Voraussetzung hat. Im Liegen ist für den Druck in den verschiedenen Abschnitten des Venensystems die hydraulische Komponente entscheidend, d.h. die vis a tergo vom Arteriensystem her, die in der V. femoralis und der V. poplitea einen Druck von etwa 5 - 10 mm Hg erzeugt. Im thorakalen Abschnitt ist es die vis a fronte, d.h. die vom Herzen und der Atmung ausgehende Sogwirkung. Die arterio-venöse Kopplung ist für den venösen Bluttransport völlig unbedeutend. Beim Stehen kommt die hydrostatische Komponente hinzu. Sie hat zur Folge, daß der Venendruck am Fuß innerhalb von 1 - 2 Minuten nach Aufrichten auf rund 100 mm Hg ansteigt. Diese auch beim Vénengesunden nachweisbare Zunahme des Venendrucks im Stehen läßt annehmen, daß die Klappen der tiefen Venen wenigstens teilweise offenstehen müssen.

Infolge seiner Dehnbarkeit nimmt das tiefe Venensystem beider Beine im Stehen zusätzlich 600 - 700 ml Blut auf und erweitert sich, soweit es die umgebenden Strukturen zulassen. Das oberflächliche Venensystem, das mit einem wesentlich höheren Gehalt an glatter Muskulatur ausgestattet ist, setzt dieser Dehnung normalerweise einen aktiven Widerstand entgegen. Diese Vaskonstriktion erfolgt über eine Stimulation α -adrenergischer Rezeptoren. Man könnte auch von einem höheren

Venentonus sprechen, d.h. einer geringeren Volumenzunahme bei vergleichsweise gleichem transmuralen Druck. Der Krampfaderkranke nimmt bei gleichem Druck im Durchschnitt bis zu 30 % mehr Blut in seinem Venensystem auf als der Gesunde.

Im Gehen wird durch Zusammenwirken von Muskelpumpe und Klappenapparat das aus dem arteriellen Schenkel vermehrt anfallende Blut weitergetrieben und damit eine venöse Stauung verhindert. Der periphere Druck fällt bei offener venöser Strombahn nach Betätigung der Muskelpumpe ab.

Morphologisch-anatomisch stehen bei Varizen der unteren Extremität Klappenverlust (14), Insuffizienz der Vv. perforantes und Wandveränderungen im Sinne eines Untergangs der elastisch-muskulären Elemente der Media ganz im Vordergrund. Deren Ersatz durch Bindegewebe (Phlebofibrose) und eine meist erhebliche Verdickung der Intima (Phlebosklerose) erklären den Elastizitätsverlust. Von Bedeutung sind sicher erbliche Faktoren, Klappenatresie, Bindegewebsschwäche (6), wie auch hormonale Einflüsse (Schwangerschaft, Ovulationshemmer). Bei einer sekundären Varikosis, im Gefolge einer Thrombose der tiefen Venen, stehen Druckverhältnisse und erzwungener Umwegekreislauf ganz im Vordergrund.

Pathophysiologische Wegbereiter einer Thrombose sind nach ihrer Wichtigkeit:

- a) Verlangsamung der Zirkulation
- b) Veränderungen der Gefäßwand
- c) Beschleunigte Gerinnung

wobei der langsameren Zirkulation die hervorragende Bedeutung zukommt. Die Folgen einer akuten tiefen Thrombose sind bestimmt von der enormen Steigerung des venösen Drucks (27). Snyder und Mitarb. geben experimentell bei Phlegmasia coerulea dolens einer Extremität die Steigerung des venösen Druckes mit +1680 % des Ausgangswertes an (28). Der verminderte arteriovenöse Druckgradient führt zu einer Störung der Rückresorption interstitieller Flüssigkeit. Eine folgende Kapillarwandschädigung läßt eiweißreiche Flüssigkeit aus den Gefäßen austreten, was die Ödem-bildung weiter begünstigt. Bei plötzlicher Entstehung kann sie solche Ausmaße annehmen, daß ein hypovolämi-scher Schock die Folge ist (1).

Venöse Thromben vermögen spontan zu rekanalisieren. Im Mittel sind dazu 6 - 12 Monate (13) nötig. Eine über-standene Phlebothrombose hinterläßt zwei pathophysio-logisch bedeutende Veränderungen:

1. Irreversible Schädigungen der Venenklappen.
2. Umwandlung des erkrankten Gefäßes in ein star-res Rohr durch Überwiegen hyaliner und kollage-ner Elemente auf Kosten der Muskulatur.

Beide Veränderungen führen zu Störungen des venösen Rückflusses, die unter dem Begriff der chronisch-venö-sen Insuffizienz zusammengefaßt werden. Ihre Folgen sind: in aufrechter Haltung eine konstante venöse Hypertension in Nähe des hydrostatischen Druckes, verminderter Blutfluß, Ödeme, eingeschränkte Trophik, Hautatrophie bis hin zum Ulcus cruris.

Fragestellung.

Es liegt nahe, einen der grundlegenden pathophysiologischen Vorgänge bei allen Formen der venösen Erkrankungen, nämlich die veränderte venöse Hämodynamik, insbesondere die Stromgeschwindigkeit und nach Möglichkeit auch das Stromzeitvolumen, genauer zu untersuchen. In der Literatur finden sich nur wenig Angaben über die physiologischen Änderungen der Blutstromgeschwindigkeiten in den Beinvenen (Greitz 1954, Wright 1955, Netzer 1958, Meyerowitz und Nelson 1964, Stegall 1966, Bollinger 1968, Samek und Bakos 1969, Rieckert, Pauschinger, Maris 1970, Rieckert 1970), (5, 17, 18, 20). Folgende Verfahren zur Messung der Stromstärke und Geschwindigkeit werden beschrieben:

1. Elektrische Flowmeter, die jedoch nur intraoperativ verwendbar sind (4, 9, 10).
2. Dilutionsmethoden
 - a) Thermodilution (11, 12)
 - b) Farbstoffverdünnung (7)
 - c) Röntgencinedensitometrie (22)
 - d) Videodensitometrie (23)
3. Messungen mit radioaktiven Isotopen (4, 8, 20, 21, 26)

Wir wählten die intravenöse Injektion radioaktiver Substanzen zur Bestimmung der venösen Stromgeschwindigkeit in der unteren Extremität, da bei dieser Methode nach nur einmaliger und einortiger Venenpunktion Messungen an verschiedenen Stellen des Venensystems und zu beliebigen Zeitpunkten möglich sind. Unsere Untersuchungen sollten eine Antwort auf folgende Fragen geben:

1. Wie verhalten sich die Stromgeschwindigkeiten des venösen Rückflusses aus der unteren Extremität in verschiedenen Körperstellungen
 - a) bei venengesunden Probanden
 - b) bei Patienten mit postthrombotischem Syndrom
 - c) bei Patienten mit Varikosis?
2. Läßt sich mit dieser Methode die Wirkung venenaktiver Pharmaka objektivieren?

Da die Venendynamik beeinflussende Pharmaka geprüft werden sollten, wurde versucht, die Untersuchungen möglichst bei Körperhaltungen vorzunehmen, die den natürlichen Bedingungen (aufrechte Körperhaltung) weitgehend entsprechen, um für die klinische Therapie relevante Verhältnisse zu schaffen.

II. Untersuchte Personengruppen und Methodik.

1. Venengesunde Versuchspersonen.

Als Vergleichsgruppe wurden 11 klinisch venengesunde Männer untersucht, alle aus dem Krankengut der Medizinischen Klinik. Sie alle waren als kreislaufgesund zu betrachten. Die Altersbreite reicht von 24 - 68 Jahren, das Durchschnittsalter der Gruppe beträgt $46,3 \pm 14,5$ Jahre.

2. Postthrombotiker.

Die Patienten mit postthrombotischem Syndrom stammen aus der angiologischen Ambulanz der gleichen Klinik. Die Diagnose ist bei jedem Probanden venographisch gesichert. Zur Messung kamen 11 Patienten, 5 männliche und 6 weibliche im Alter von 27 - 74 Jahren. Das Durchschnittsalter ist $50,7 \pm 17,0$ Jahre.

3. Variköse.

Die 11 Varizenträger sind ebenfalls Patienten der angio-
logischen Ambulanz; die Diagnosen gründen sich auf veno-
graphische Befunde. Das Verhältnis Männer zu Frauen
ist 8:3, die Altersbreite 22 - 59 Jahre, das Durch-
schnittsalter $42,0 \pm 10,5$ Jahre.

4. Medikamentenwirkung bei Varikösen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden 8 Patienten mit veno-
graphisch gesicherter Varikosis, 2 Männer und 6 Frauen
im Alter von 25 - 57 Jahren, Durchschnittsalter $39,2 \pm$
 $11,3$ in voll randomisierter Versuchsanordnung hin-
sichtlich der Wirkung von Roßkastanienextrakt (RKE)
untersucht. Alle Probanden sind Patienten der angio-
logischen Ambulanz unserer Klinik.

Tabelle 1:

Gruppen	Anzahl	Geschlechter- verteilung	Alter	Mittelwert
		männl. weibl.		
Gesunde	11	11 : 0	24 - 68	$46,3 \pm 14,5$
PT	11	5 : 6	27 - 74	$50,7 \pm 17,0$
Var	11	8 : 3	22 - 59	$42,0 \pm 10,5$
RKE	8	2 : 6	25 - 57	$39,2 \pm 11,3$

Die Probanden der Gruppe "Variköse" und "Medikamenten-
wirkung bei Varikösen" (RKE) wurden nach der Schwere
ihrer Erkrankung an Hand von Venographien verschiede-
nen Stadien zugeordnet. Die drei gewählten Stadien
sind folgendermaßen definiert:

Stadium I: oberflächliche Varikosis, ohne insuffiziente
VV. perforantes und ohne V. saphena magna-
Insuffizienz.

Stadium II: Insuffizienz der Vena saphena magna und eine insuffiziente V. perforans oder zwei insuffiziente Vv. perforantes ohne gleichzeitige V. saphena-magna-Insuffizienz.

Stadium III: Insuffizienz der V. saphena magna und mehr als eine insuffiziente V. perforans.

Entsprechend diesen Kriterien verteilen sich die Patienten in folgender Weise:

Tabelle 2:

	I	II	III
Variköse	1	10	0
RKE	1	4	3

Methodik.

Versuchsanordnung bei Gesunden, Postthrombotikern und Varikösen.

In Lokalanästhesie wurde eine Fußrückenvene des Probanden mit einer Verweilkanüle punktiert (Bard-Stille Select-A-Flow Cannula C.R.Bard Inc. Cat No 1975 und Stilles Infusionskanyl "Infart" Stille 70x1,15 mm NR 33 - 34007 - 115). Nach Ablauf einer Ruheperiode von 30 Minuten, die der Patient in bequemer Horizontallage in einem temperaturkonstanten Raum (22° C) auf einem Kipptisch verbrachte, wurde er passiv in eine Fuß-Tieflage von 30 Grad gebracht. Hierbei konnte er sich mit dem Fuß des nicht untersuchten Beines abstützen. Zwei Minuten nach erfolgter Kippung wurde die erste Injektion des Indikators durch die liegende

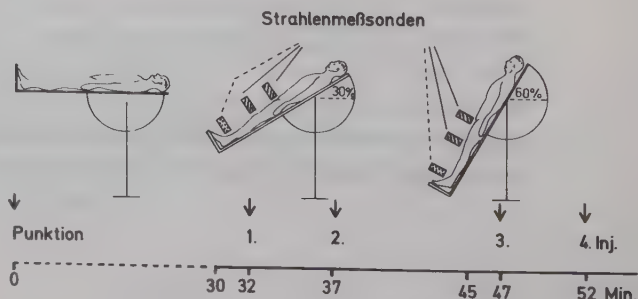
Nadel am Fußrücken vorgenommen, nach weiteren fünf Minuten, also sieben Minuten nach erfolgter Kippung, die zweite Injektion. Daran schloß sich eine weitere passive Kippung des Probanden auf 60° an. Nach zwei und sieben Minuten folgten dritte und vierte Applikation des Nuklids.

Als Indikator verwendeten wir für jede Injektion $20 \mu\text{Ci}$ der J^{131} -o-Hippursäure, die in $0,4-0,8 \text{ ml}$ physiologischer Kochsalzlösung enthalten waren. Um ein Liegenbleiben des Injektionsvolumens in der Infusionskanüle zu vermeiden, wurden sofort $0,5 - 1,0 \text{ ml}$ physiologischer Kochsalzlösung nachinjiziert.

Bei der Gruppe der gesunden Vergleichspersonen wurde ein Szintillationsmeßplatz der Firma Picker (Picker Clinical Analyzer) mit 2 Meßköpfen verwendet. Diese wurden über der V. poplitea in Höhe des Kniegelenkspaltes und über der V. femoralis im Inguinalbereich justiert. Bei den übrigen untersuchten Gruppen stand ein Meßgerät mit 3 Sonden zur Verfügung (Abbott, Modell 440); mit diesem konnte die radioaktive Strahlung zusätzlich $10 - 13 \text{ cm}$ proximal der Punktionsstelle am distalen Unterschenkel registriert werden. Die Entfernung der einzelnen Meßpunkte wurde in cm bestimmt.

Abb. 1:

Untersuchungsablauf bei der Messung der Strömungsgeschw. des Blutes in d. Venen der unteren Extremitäten



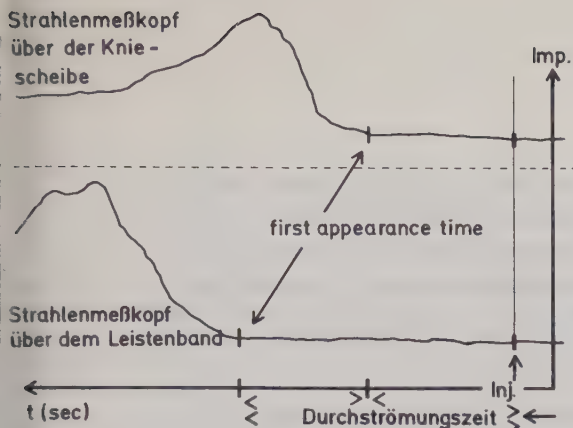


Abb. 2: Zeitaktivitätskurven zur Bestimmung der Strömungszeit von schnell in eine Fußrückenvene injizierter J^{131} Hippursäure von der Injektionsstelle bis zum Erreichen der Meßsonde über der Kniescheibe und der Meßsonde über dem Leistenband.

Die Meßplätze waren auf J^{131} eingestellt. Ihre Empfindlichkeit wurde so gewählt, daß bei gebündeltem Fluß des Isotops unter dem Meßkopf ein deutlicher und entsprechend steiler Anstieg der Aktivitätskurve resultierte. Diese wurde graphisch mit einem Papiervorschub von 5 mm (Picker Gerät) und 10 mm (Abbott Modell 440) pro Sekunde registriert. Aus der Zeit zwischen dem markierten Injektionszeitpunkt und dem Beginn des Aktivitätsanstieges, der "first appearance time" (7) und der Distanz der Meßköpfe errechnet sich die Geschwindigkeit, mit der sich die Spitze des radioaktiven Bolus im Venensystem nach proximal bewegt.

Die Substanz J^{131} -o-Hippursäure wurde wegen ihrer günstigen meßtechnischen Eigenschaften wie auch der kurzen biologischen Halbwertszeit - 30 Minuten bis zu einer Stunde - gewählt. Hippursäure wird glomerulär filtiert und tubulär sezerniert. So konnte beispielsweise noch während der Messungen ein Ansteigen der Radioaktivität in der Blase beobachtet werden. Gegenüber J^{125} -Hippuran hat J^{131} verschiedene meßtechnische Vorteile. Bei 100 μ Ci liegt die Strahlenbelastung bei 5 mrad (Röntgenabsorbierte Dosis) für den ganzen Körper. Die Nieren werden mit 50 mrad und die Schilddrüse durch die abgespaltenen Jodidionen mit etwa 3,5 rad

belastet. Bei der Radioschildrüsendiagnostik beträgt die Strahlenbelastung vergleichsweise 150 rad. In Gegenüberstellung seien einige Werte bei röntgendiagnostischen Routinemaßnahmen genannt, jeweils als Ganzkörperbelastung ausgedrückt: Lungenaufnahme 0,1, Magen, Galle, Niere etwa 3 rad (3).

Versuchsanordnung zur Prüfung eines venenaktiven Pharmakons (RKE)

Zur Prüfung von RKE^x wurde der gekreuzte Doppelblindversuch gewählt. Die Patienten mit Varikosis wurden zufällig aus dem Krankengut der angiologischen Ambulanz herausgegriffen. Eine Stunde vor Versuchsbeginn hatte der Patient eine Kapsel zu schlucken. Die beiden Versuche pro Patient (Placebo und Verum) fanden an zwei verschiedenen Tagen statt, etwa zur gleichen Tageszeit. Der Mindestabstand zwischen den beiden Versuchen betrug 24 Stunden. Die Messungen wurden in jedem Fall an demselben Bein durchgeführt; nach Möglichkeit erfolgte das Legen der Nadel zur zweiten Messung an der gleichen Punktionsstelle; nach der Punktion ruhten die Probanden in bequemer Horizontallage 30 Minuten auf dem Kipptisch. Im Anschluß daran wurden, eine Stunde nach Einnahme des Medikamentes, 2 Messungen in 30° Fußtieflage in der schon beschriebenen Weise durchgeführt. Auf Versuche bei 60° Schräglage wurde im Hinblick auf die Strahlenbelastung, die eine Verdopplung der Isotopenmenge bedeutet hätte, verzichtet.

x RKE: Roßkastanienextrakt

Statistische Prüfmethoden.

Jeder Meßwert der Venenstromgeschwindigkeit wird durch folgende vier "Faktoren" beeinflusst:

- A: Injektion (1. oder 2. Messung in 30°- oder 60°-Schräglage des Patienten)
- B: Meßstrecke (Unterschenkel, Oberschenkel, gesamtes Bein)
- C: Patient
- D: Patientengruppe (Gesunde, Postthrombotiker, Variköse).

Zur Prüfung, ob Unterschiede der Venenstromgeschwindigkeit innerhalb der einzelnen Kollektive bezüglich der Teilstrecken des Beines und der Körperlage wie auch zwischen den Kollektiven selbst vorliegen, wird als statistische Methode die Kombination der folgenden statistischen Verfahren angewandt:

1. Varianzanalyse, partiell hierarchisches Modell
2. F-Test
3. Scheffé-Test.

1. Varianzanalyse.

Die VA ist der vorbereitende Schritt zum Prüfen einer Hypothese über die Differenzen einer Anzahl von Mittelwerten, d.h. über die klinische Relevanz der Faktoren, von denen die Meßwerte beeinflusst sind.

Die Bezeichnung "partiell hierarchische VA" erhält eine VA dadurch, daß neben definierten Bedingungen (z.B. Meßstrecke, Patientenkollektiv) auch ein "random-factor"

(der aus einem großen Kollektiv zufällig ausgewählten Patient) als Faktor auftritt. Hinzu kommt, daß ein Patient nur in einem Kollektiv berücksichtigt ist (ein Gesunder wird nicht mehr in der Gruppe der Varikösen vorkommen).

Die VA geht von der Annahme aus, daß die Abweichung eines Meßwertes vom "wahren Wert", als den man den Gesamtmittelwert ansehen kann, sich additiv zusammensetzt aus Komponenten, die die unmittelbare Wirkung der einzelnen Faktoren sind, weiter aus Komponenten, die durch Zusammenspiel mehrerer Faktoren entstehen, d.h. durch "Wechselwirkungen", sowie aus dem Versuchsfehler als letzter Komponente. Aus mathematischen Gründen wird nicht eine einzelne Abweichung in die Komponenten zerlegt, sondern die Summe der Abweichungsquadrate (SAQ). Jeder SAQ-Komponente ist ein "Freiheitsgrad" f zugeordnet, der angibt, aus wievielen Einzelwerten sich das SAQ zusammensetzt. Der Quotient aus SAQ und $f \cdot \frac{SAQ}{f}$ ergibt das mittlere Abweichungsquadrat (MAQ). Die MAQ werden im an die VA anschließenden F-Test weiterverwendet.

2. F-Test.

Der F-Test ist das statistische Verfahren, mit dem man die Hypothese "alle Mittelwerte sind gleich", die sog. "Null-Hypothese" prüft.

Wenn die Null-Hypothese richtig ist, so müssen alle MAQ-Komponenten, die in der VA errechnet wurden, gleich sein. Berücksichtigt man die statistische Natur des Problems - die MAQ können infolge des Versuchsfehlers von Experiment zu Experiment leicht variieren - so

wird der Quotient zweier MAQ nicht mehr exakt gleich Eins sein, aber er folgt unter der genannten Hypothese einer F-Verteilung. Die F-Verteilung ist eine theoretische Verteilung, deren Eigenschaften vollkommen bekannt sind. Der F-Test wird nun so durchgeführt, daß man den F-Wert eines Faktors bzw. einer Wechselwirkung aus dem MAQ der VA berechnet. Dieser F-Wert ist der Quotient aus dem zugehörigen MAQ eines Faktors oder einer Wechselwirkung und dem MAQ der nächsthöheren Wechselwirkung mit dem random-factor, z.B.

$$F_B = \frac{MAQ_B}{MAQ_{BC(D)}} \quad \text{oder} \quad F_{AD} = \frac{MAQ_{AD}}{MAQ_{AC(D)}} .$$

Die zugehörigen Freiheitsgrade sind die Freiheitsgrade der MAQ im Zähler bzw. im Nenner des Quotienten.

Man wählt nun eine Irrtumswahrscheinlichkeit (z.B. 1 %) und vergleicht den errechneten Wert mit der F-Tabelle. Ist der errechnete F-Wert größer als die zulässige Signifikanzschranke (der Tabellen-F-Wert), so muß die Nullhypothese abgelehnt werden, d.h. mindestens einer der Mittelwerte weicht vom Gesamtmitte l wert ab. Anderenfalls wird die Nullhypothese angenommen.

3. Scheffé-Test.

Während der F-Test nur Aussagen liefert über Annahme bzw. Ablehnung der Null-Hypothese, dient der Scheffé-Test dazu, diejenigen Mittelwerte zu finden, die von den anderen abweichen, d.h. die Signifikanz von einzelnen Mittelwertsdifferenzen wird getestet. Allgemein formuliert: der Scheffé-Test dient zum Testen von "linearen Kontrasten", das sind Mittelwertskom-

binationen. Der einfachste lineare Kontrast ist eine Mittelwertsdifferenz. Es läßt sich aber auch die Parallelität von Kurven prüfen.

Für jeden linearen Kontrast wird ein "Konfidenzintervall" berechnet, das ist der Bereich, innerhalb dessen man den Wert eines Kontrastes erwarten kann. Das Konfidenzintervall hat die Länge $2S\sigma_L$, wobei

$$S^2 = (k-1) \cdot F_{1-\alpha; k-1, f_2} \quad \text{und}$$

$$\sigma_L^2 = \text{MAQ}_{\text{Nenner}} \sum \frac{c_j^2}{r_j} \quad \text{ist.}$$

Erläuterung: $\text{MAQ}_{\text{Nenner}} = \text{MAQ}$, das im zugehörigen F-Test im Nenner steht.

c_j = Faktor des j-ten Mittelwertes im linearen Kontrast (+1 oder -1 bei einer MW-Differenz).

r_j = Anzahl der Meßwerte, aus denen der j-te MW des Kontrastes errechnet wurde.

$k-1$ = Freiheitsgrad des $\text{MAQ}_{\text{Zähler}}$ im zugehörigen F-Test.

f = Freiheitsgrad des $\text{MAQ}_{\text{Nenner}}$ im zugehörigen F-Test.

= vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit.

Man vergleicht den absoluten Betrag L des linearen Kontrastes mit dem Produkt $S\sigma_L$. Ist $L > S\sigma_L$, so muß

die Null-Hypothese des Scheffé-Testes (z.B. Gleichheit zweier Mittelwerte, "Venenstromgeschwindigkeit bei Varikösen im Unter- und Oberschenkel ist gleich) abgelehnt werden. Ist $L < S \cdot \sigma_L$, wird die Null-Hypothese angenommen.

III. Ergebnisse

In der Tabelle 7 werden die Mittelwerte der Stromgeschwindigkeiten in cm s^{-1} samt der Standardabweichung für alle untersuchten Gruppen und alle Teilstrecken aufgeführt. Die Abb. 7 ergänzt die Darstellung. Die Einzelmeßwerte wie auch die ausführliche statistische Prüfung werden im Abschnitt VI vorgelegt. Die Einzelergebnisse und die statistische Prüfung werden in der Reihenfolge der untersuchten Gruppen besprochen.

Bei der Dimension " cm s^{-1} " der Meßwerte bezieht sich cm auf den Abstand der Meßköpfe und nicht auf die wahren anatomischen Verhältnisse des Stromweges. Aus rechnerischen Gründen werden die Meßwerte auf zwei Stellen genau angegeben. Neben der Reihenfolge der untersuchten Gruppen Gesunde, Postthrombotiker, Variköse, Variköse mit Placebo, Variköse mit Verum und der Vergleichsgruppe von acht Varikösen aus dem ersten Teil der Untersuchungen wird nach den Meßstrecken und nach der Reihenfolge der Injektionen gegliedert.

Dabei bedeuten:

A: Fuß - Knie

B: Knie - Leiste

C: Gesamtes Bein

I: erste Injektion > bei 30° Fuß-Tieflage

II: zweite Injektion >

III: dritte Injektion > bei 60° Fuß-Tieflage

IV: vierte Injektion

Die Meßwerte für die Strecke B "Knie-Leiste" werden mittels Subtraktion aus A und C errechnet. In der Tabelle 7 fällt auf, daß der Zahlenwert der mittleren Stromgeschwindigkeit für die Strecke C "gesamtes Bein" geringer ist als die Mittelwerte der Teilstrecken A oder B. Das hat seinen Grund in der unterschiedlichen Länge der beiden Teilstrecken A und B und weiterhin darin, daß bei einem Vergleich von Mittelwerten mehrerer Probanden das gewichtete und nicht das arithmetische Mittel der beiden Teilabschnitte A und B zu berücksichtigen ist. Vergleicht man die Meßergebnisse entsprechend bei der einzelnen Versuchsperson, so ergibt sich, daß die Stromgeschwindigkeit des Blutes über der Meßstrecke gesamtes Bein in keinem Falle kleiner ist als die kleinste Stromgeschwindigkeit über der Strecke A oder B.

1. Meßergebnisse der Vergleichsgruppe venengesunder Probanden.

Tabelle III: Mittelwerte und Standardabweichungen

	A	B	C
I	7.06 $\pm$ 3.94	7.73 $\pm$ 4.12	6.66 $\pm$ 3.33
II	7.84 $\pm$ 3.57	7.88 $\pm$ 3.83	7.17 $\pm$ 3.36
III	12.65 $\pm$ 6.33	8.70 $\pm$ 5.35	9.47 $\pm$ 4.71
IV	15.18 $\pm$ 7.06	7.81 $\pm$ 4.22	9.52 $\pm$ 4.70

Wenn man die venösen Stromgeschwindigkeiten der beiden Teilstrecken Unterschenkel und Oberschenkel (A und B) anhand der beiden Messungen in 30° Fuß-Tieflage, also nach der ersten und zweiten Injektion, miteinander vergleicht, so ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Beinabschnitten.

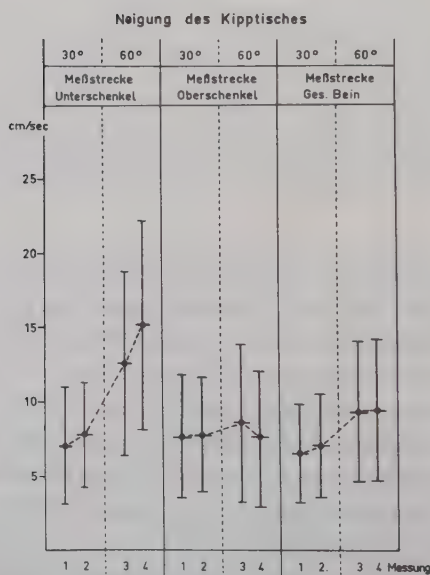
Entscheidend veränderte Verhältnisse hingegen findet man bei einer Prüfung der Rückflußgeschwindigkeit in der Fuß-Tieflage von 60° . Sowohl bei der Messung nach zwei wie auch nach sieben Minuten fließt das Blut im Unterschenkel (Fuß - Knie) signifikant schneller als im Oberschenkel (Knie - Leiste). Diese Signifikanz gilt für das 1 %-Niveau.

Weiterhin fällt auf, daß im Bereich des Unterschenkels eine weitere Zunahme der Geschwindigkeit zwischen dritter und vierter Messung zu verzeichnen ist; für diese Veränderung gilt die gleiche Signifikanz. Bei 30° Fuß-Tieflage ergeben sich im Unterschenkel zwischen erster und zweiter Messung hingegen keine bedeutenden Unterschiede der venösen Rückflußgeschwindigkeit.

Bei einem Vergleich der beiden untersuchten Körperstellungen von 30° und 60° Fuß-Tieflage erweist sich, daß die passive Kippung des Probanden einen signifikant schnelleren Rückfluß zur Folge hat. Diese Zunahme ist für die Strecken Fuß-Knie und gesamtes Bein auf dem 1 %-Niveau signifikant, nicht hingegen für den Beinabschnitt Oberschenkel, wie sich auch aus den vorangegangenen Ausführungen ergibt. Dabei hat es auf das Ergebnis keinen Einfluß, ob die erste gegen die dritte Messung oder die beiden ersten Messungen gemeinsam gegen die dritte und vierte verglichen werden.

Untersucht man das Verhalten des Rückstroms innerhalb der beiden Körperstellungen anhand der Messstrecke gesamtes Bein - vergleicht also die erste gegen die zweite und die dritte gegen die vierte Messung - so lassen sich keine wesentlichen Geschwindigkeitsveränderungen nachweisen.

Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Geschwindigkeit des venösen Rückstromes bei venengesunden Probanden (cm s^{-1}) der zwei Teilstrecken Unterschenkel und Oberschenkel wie der Meßstrecke gesamtes Bein für vier Messungen.



2. Meßergebnisse der an postthrombotischem Syndrom erkrankten Versuchspersonen.

Tabelle IV: Mittelwerte und Standardabweichungen.

Postthrombotiker (n = 11)

	A	B	C
I	4.10 $\pm$ 3.25	2.80 $\pm$ 2.01	2.92 $\pm$ 1.79
II	4.47 $\pm$ 3.35	2.75 $\pm$ 2.35	3.25 $\pm$ 2.31
III	5.42 $\pm$ 3.94	3.03 $\pm$ 2.80	3.11 $\pm$ 2.16
IV	4.37 $\pm$ 2.77	2.44 $\pm$ 1.87	2.91 $\pm$ 1.76

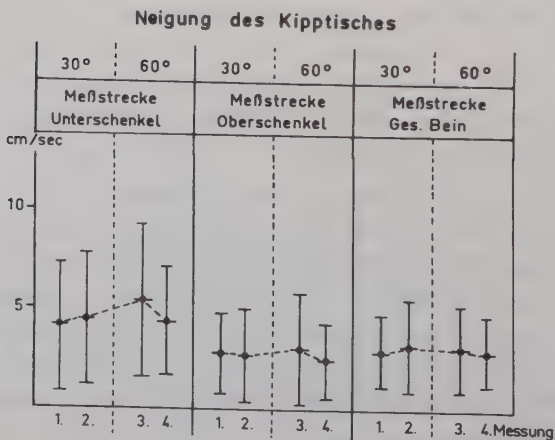
Die vorangegangene Tabelle zeigt die Meßwerte für die Gruppe der Postthrombotiker entsprechend der Unterteilung in Beinabschnitte und Reihenfolge der Messungen. Eine statistische Prüfung auf signifikante Unterschiede der Rückflußgeschwindigkeit in den Teilabschnitten Unter- und Oberschenkel ergibt bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % (1 %-Niveau) keine bedeutenden Differenzen bei allen vier Messungen. Da der Grenzwert für die 1 %-Schranke in zwei Fällen jedoch fast erreicht wird, erscheint es sinnvoll, eine Prüfung auch auf dem 5 %-Niveau vorzunehmen. Dabei gelangt man zu folgenden Resultaten:

bei der ersten und dritten Messung zeigen die Strecken A und B gleiches Verhalten, während bei der zweiten und vierten Messung das Blut im Unterschenkel schneller nach proximal fließt als im Oberschenkel. Untersucht man den Einfluß des Lagewechsels der Versuchsperson von der flacheren zu der steileren Fuß-Tieflage auf die Strömungsgeschwindigkeit, insbesondere, ob analog dem Verhalten bei Gesunden eine Beschleunigung

des Blutflusses in einer der Meßstrecken eintritt, so findet man, daß die Positionsänderung des Probanden keinerlei Einfluß auf die Verhältnisse des venösen Rückstroms in einer der drei Teilstrecken hat, gleichgültig, ob die erste gegen die dritte Messung oder die beiden Messungen bei 30° gegen die beiden Messungen bei 60° verglichen werden.

Die Analyse des Strömungsverhaltens zwischen den zwei Messungen der jeweiligen Position von 30° oder 60° Körperneigung des Probanden anhand der Meßstrecke gesamtes Bein ergibt keine Veränderung der Rückflußgeschwindigkeit innerhalb einer Körperstellung.

Abb. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Geschwindigkeit des venösen Rückstroms bei Postthrombotikern (cm s^{-1}) der zwei Teilstrecken Unterschenkel und Oberschenkel und der Meßstrecke gesamtes Bein für 4 Messungen.



3. Meßergebnisse der Patienten mit varikösem Symptomenkomplex.

Tabelle V: Mittelwerte und Standardabweichung
Variköse (n = 11)

	A	B	C
I	3.67 $\pm$ 3.30	0.95 $\pm$ 0.39	1.42 $\pm$ 0.66
II	3.53 $\pm$ 3.22	1.02 $\pm$ 0.56	1.41 $\pm$ 0.52
III	3.78 $\pm$ 2.61	1.55 $\pm$ 1.17	2.06 $\pm$ 1.14
IV	3.88 $\pm$ 2.53	1.28 $\pm$ 0.47	1.85 $\pm$ 0.76

Die statistische Prüfung und der Vergleich der Meßwerte über die einzelnen Strecken bestätigen den Eindruck, den schon die Tabelle vermittelt: im Meßbereich der Strecke A (Unterschenkel) fließt das Blut signifikant schneller in proximaler Richtung als im Oberschenkel (Strecke B). Das trifft für alle vier Messungen zu. Die Signifikanz ist auf 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit bezogen.

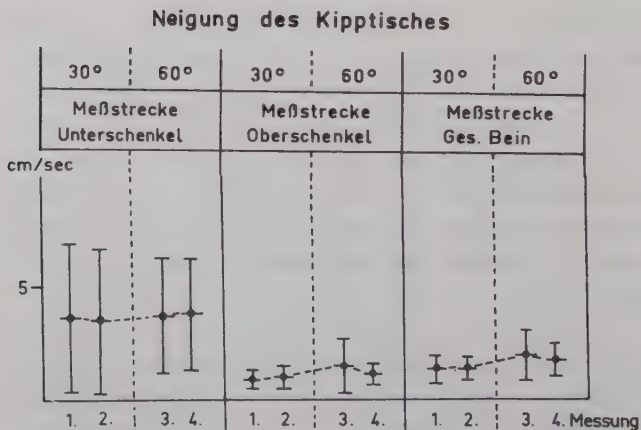
Der Lagewechsel der Versuchsperson in die aufrechtere Körperstellung hat keinen Einfluß auf die Strömung des Blutes gegenüber den Verhältnissen bei einer Position von 30°. Sowohl der Vergleich der ersten gegen die dritte Messung wie auch der beiden Meßwerte von 30° gegenüber denen von 60° zeitigen keine signifikanten Differenzen der Strömungsgeschwindigkeiten im Unterschenkel gegenüber dem Oberschenkel oder der Meßstrecke gesamtes Bein.

Ebenso ergibt die Überprüfung der Meßwerte mittels der statistischen Methoden, daß sich die Geschwindigkeit des Rückstroms innerhalb der beiden Körperstellungen

während des Zeitraumes, in dem die jeweils zwei Messungen erfolgten, nicht wesentlich verändern. Der Prüfung wurde die Meßstrecke C zu Grunde gelegt; die Aussage gilt für das 1 %-Niveau.

Da in dieser Gruppe eine etwa gleiche Verteilung der Geschlechter vorliegt, wurde untersucht, ob die Meßergebnisse geschlechtsabhängig sind. Ein Nachweis, daß die Meßergebnisse von der Geschlechtszugehörigkeit beeinflußt werden, läßt sich nicht erbringen.

Abb. 5: Mittelwerte und Standardabweichung der Geschwindigkeit des venösen Rückstroms bei Varikösen (cm s^{-1}) der zwei Teilstrecken Unterschenkel und Oberschenkel und der Meßstrecke gesamtes Bein für 4 Messungen.



4. Vergleich der Venenstromgeschwindigkeiten von venengesunden Probanden mit denen venenkranker Personen.

Es liegt nahe, die augenfällige Tatsache des schnelleren Blutrückflusses bei der venengesunden Vergleichsgruppe gegenüber Postthrombotikern und Varikösen statistisch zu sichern. Da können infolge der sehr ähnlichen Werte bei den Gruppen der Erkrankten die Ergebnisse zusammengefaßt dargelegt werden.

Die Fragestellung erfaßt alle drei Strecken - Unterschenkel, Oberschenkel und gesamtes Bein - sowie die vier Messungen. Es zeigt sich, daß bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % der venöse Rückfluß in der Gruppe der gesunden Vergleichspersonen gegenüber den beiden anderen Kollektiven über alle Strecken und alle vier Messungen signifikant schneller ist. Es sei an dieser Stelle auf die graphische Darstellung der Abb. 7 verwiesen.

5. Die Wirkung von Roßkastanienextrakt (RKE) auf die Geschwindigkeit des venösen Rückstroms.

Tabelle VI: Mittelwerte und Standardabweichungen

Variköse mit Placebo (n = 8)

	A	B	C
I	1.15 $\pm$ 1.29	0.95 $\pm$ 0.74	1.00 $\pm$ 0.93
II	1.07 $\pm$ 0.56	1.03 $\pm$ 0.35	0.88 $\pm$ 0.40

Variköse mit Verum (n = 8)

I	0.76 $\pm$ 0.59	1.85 $\pm$ 1.87	1.04 $\pm$ 0.85
II	0.81 $\pm$ 0.50	2.09 $\pm$ 0.91	1.12 $\pm$ 0.61

Vergleichsgruppe von Varikösen aus dem ersten Teil der Untersuchungen (n = 8)

I	3.87 $\pm$ 4.41	1.87 $\pm$ 2.63	1.69 $\pm$ 2.48
II	3.65 $\pm$ 3.73	1.32 $\pm$ 2.02	1.67 $\pm$ 2.87

In der vorangegangenen Tabelle werden die mittleren Stromgeschwindigkeiten für alle drei Untergruppen, Variköse mit Placebo, Variköse mit Verum und die Vergleichsgruppe von acht Varizenträgern aus dem ersten Teil unserer Untersuchungen zusammengefaßt.

Ein orientierender F-Test zeigt, daß zwischen den zwei durchgeführten Messungen keine Unterschiede in der Stromgeschwindigkeit bestehen; sie können daher zusammengefaßt beurteilt werden. Es sind jedoch Differenzen innerhalb der Patientengruppen und bezüglich der Meßstrecken vorhanden.

Bei dem Placebo- und Verumkollektiv handelt es sich um dieselben Versuchspersonen, die einem gekreuzten Doppelblindversuch unterworfen wurden. Hier lassen sich bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % und 5 % über allen drei Meßstrecken keine signifikanten Unterschiede des venösen Rückstroms nachweisen. Nach unseren Untersuchungen hat Roßkastanienextrakt in der beschriebenen Versuchsanordnung keinen Einfluß auf die venöse Hämodynamik, die eine Beschleunigung der Stromgeschwindigkeit zur Folge hätte.

In der Vergleichsgruppe ist innerhalb der Strecke A (Fuß-Knie) der venöse Rückfluß bedeutend schneller als in den beiden anderen Kollektiven (1 %-Niveau); hingegen unterscheiden sich die Stromverhältnisse in den Abschnitten Knie-Leiste und gesamtes Bein nicht voneinander. Die drei untersuchten Patientengruppen zeigen im wesentlichen gleichsinniges Verhalten.

Abb. 6: Meßergebnisse der Prüfung von Roßkastanienextrakt in cm s^{-1} . Mittelwerte und Standardabweichung für die 3 bezeichneten Gruppen und die einzelnen Meßstrecken für jeweils 2 Messungen.

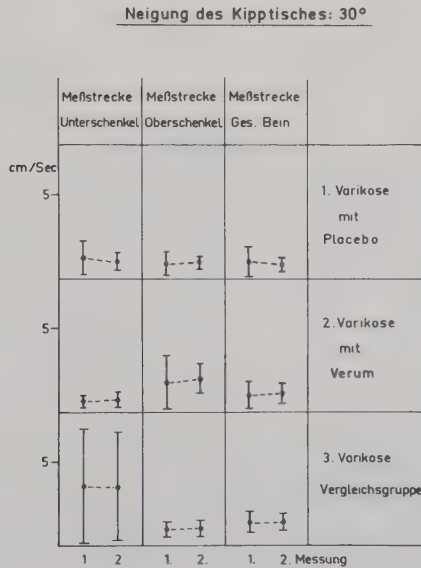


Tabelle VII und Abbildung 7 fassen die Meßergebnisse (Mittelwert und Standardabweichung) aller untersuchten Patientengruppen zusammen. Mit Abb. 7 lassen sich die Unterschiede in der Rückstromgeschwindigkeit zwischen der venengesunden Gruppe und den venenkranken Kollektiven sehr schön veranschaulichen.

Tabelle VII: Übersicht über Mittelwerte und Standardabweichung. Maßeinheit: cm s⁻¹

1. Gesunde (n = 11)

	A	B	C
I	7.06 ± 3.94	7.73 ± 4.13	6.66 ± 3.33
II	7.84 ± 3.57	7.88 ± 3.83	7.17 ± 3.36
III	12.65 ± 6.33	8.70 ± 5.35	9.47 ± 4.71
IV	15.18 ± 7.06	7.81 ± 4.22	9.52 ± 4.70

2. Postthrombotiker (n = 11)

I	4.10 ± 3.25	2.80 ± 2.01	2.92 ± 1.79
II	4.47 ± 3.35	2.75 ± 2.35	3.25 ± 2.31
III	5.42 ± 3.94	3.03 ± 2.80	3.11 ± 2.16
IV	4.37 ± 2.77	2.44 ± 1.87	2.91 ± 1.76

3. Variköse (n = 11)

I	3.67 ± 3.30	0.95 ± 0.39	1.42 ± 0.66
II	3.53 ± 3.22	1.02 ± 0.56	1.41 ± 0.52
III	3.78 ± 2.61	1.55 ± 1.17	2.06 ± 1.14
IV	3.88 ± 2.53	1.28 ± 0.47	1.85 ± 0.76

4. Variköse mit Placebo (n = 8)

I	1.15 ± 1.29	0.95 ± 0.74	1.00 ± 0.93
II	1.07 ± 0.56	1.03 ± 0.35	0.88 ± 0.40

5. Variköse mit Verum (n = 8)

I	0.76 ± 0.59	1.85 ± 1.87	1.04 ± 0.85
II	0.81 ± 0.50	2.09 ± 0.91	1.12 ± 0.61

6. Vergleichsgruppe von Varikösen aus dem ersten Teil der Untersuchungen (n = 8)

I	3.87 ± 4.44	1.87 ± 2.63	1.69 ± 2.48
II	3.65 ± 3.73	1.32 ± 2.02	1.67 ± 2.87

A: Fuß-Knie B: Knie-Leiste C: Gesamtes Bein

I, II, III, IV: Reihenfolge der Injektionen

n: Anzahl der untersuchten Personen

Strömungsgeschwindigkeit des Blutes
in den Venen der unteren Extremitäten

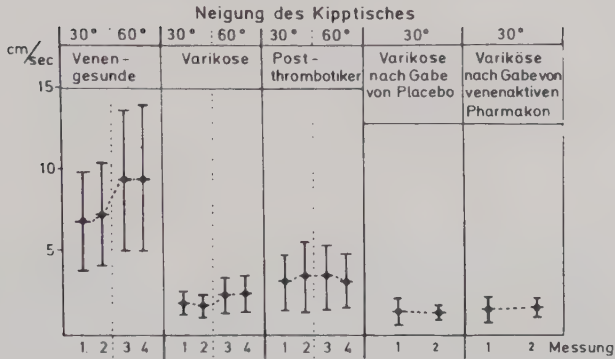


Abb. 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Geschwindigkeiten des venösen Rückstroms aus der unteren Extremität bei Venengesunden, Postthrombotikern, Varikösen und bei Varikösen nach Gabe eines venenaktiven Pharmakons. Der Abb. liegt die Meßstrecke gesamtes Bein zu Grunde.

Die Ergebnisse der statistischen Überprüfung unserer Meßwerte sind in dem Abschnitt VI (Tabellen) dargelegt.

IV. Diskussion

Wir fanden bei Gesunden in 30° Fuß-Tieflage für die Strecke "gesamtes Bein" eine venöse Stromgeschwindigkeit von 6.6 ± 3.3 (1. Messung) bzw. 7.2 ± 3.4 (2. Messung) cm s^{-1} . Diese Befunde stimmen mit den Literaturangaben gut überein: Samek und Bakos (24) fanden ähnliche Werte bei liegenden Probanden. Die von ihnen zwischen Fuß und Vena iliaca mit 16.4 ± 8.6 sec ermittelte Zeit entspricht bei einer angenommenen Meßstrecke von 90 cm einer venösen Stromgeschwindigkeit von 5.5 ± 2.8 cm s^{-1} . Rieckert (19, 20) gibt - ebenfalls an liegenden Versuchspersonen ermittelt - zwischen Fuß und Wade 5.3 ± 0.86 cm s^{-1} , zwischen Wade und Inguinalgegend 7.7 ± 0.42 cm s^{-1} an. Damit besteht gegenüber den eigenen, bei 30° Kippung erhaltenen Werten (Fuß-Knie 7.1 ± 3.9 und Knie-Leiste 7.7 ± 4.1 cm s^{-1}), kein wesentlicher Unterschied. Auffallend ist die geringe Standardabweichung in dem Material von Rieckert, die im Gegensatz zu den eigenen Messungen wie auch zu denen von Samek und Bakos steht. Letztere geben ebenfalls eine Standardabweichung von etwa 50 % an.

Die Fuß-Tieflage von 30° bedingt demnach gegenüber der Horizontallage, in der die genannten Untersucher gemessen haben, keine wesentliche Änderung der Versuchsergebnisse.

Vergleicht man die einzelnen Venenabschnitte innerhalb der beiden verschiedenen Körperstellungen miteinander, kommt man zu aufschlußreichen Ergebnissen:

1. Die beiden Teilstrecken Fuß-Knie und Knie-Leiste weisen in den zwei Messungen bei 30° keine signifikant unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeit auf. Erst bei 60° Kippung fließt das Blut im Unterschenkel deutlich schneller als im Oberschenkel.

1. Vergleicht man die jeweils erste Messung bei 30° und 60° über alle drei Strecken miteinander, so findet man, daß die Geschwindigkeit des venösen Rückflusses mit der veränderten Körperlage in den Strecken Fuß-Knie und gesamtes Bein signifikant zugenommen hat. Im Oberschenkel haben hingegen keine Veränderungen stattgefunden.

Bei einer Fuß-Tieflage von 30° wird auf das venöse System des Beines offenbar noch kein hydrostatischer Druckreiz ausgeübt, der es zu regulativen Vorgängen im Sinne einer Vasokonstriktion veranlassen könnte. Erst bei einer weiteren Kippung auf eine Fuß-Tieflage von 60° scheint der durch Schwerkraft bedingte zusätzliche Bluteinstrom so groß zu werden, daß er als Reiz für die Auslösung orthostatischer Regulationsvorgänge wirkt.

Rieckert (20) gibt für eine ähnliche Versuchsanordnung - nämlich am Kipptisch hängend - Werte an, die von den eigenen Messungen bei Kippung um 60° (Fuß-Knie 15.2 ± 7.0 , Knie-Leiste 7.8 ± 4.2 cm s^{-1}) stark abweichen. Rieckert nennt für den Abschnitt Fuß-Wade 0.37 ± 0.15 und für Wade-Inguinal 1.60 ± 0.15 cm s^{-1} . Eine befriedigende Erklärung für diese Diskrepanz kann nicht gegeben werden. Möglicherweise hat ein unterschiedlicher Zeitabstand zwischen Kippung des Probanden und Messung einen Einfluß; er betrug in unserer Versuchsanordnung zwei bzw. sieben Minuten.

Der schnellere Blutfluß in der Meßstrecke C (gesamtes Bein) nach Kippung auf 60° beruht allein auf den Veränderungen im Bereich des Unterschenkels. Dieser verfügt

über ungleich mehr (insgesamt 8 - 12) tiefe Venen als der Oberschenkel, in dem der weiterleitende Blutabfluß allein von der Vena femoralis besorgt wird. Aus unseren Ergebnissen bestätigt sich, daß das venöse System des Oberschenkels allein Transportfunktion ausübt, während von den - in der Hauptsache - tiefen Venen des Unterschenkels noch zusätzliche regulatorische Aufgaben geleistet werden können.

Untersucht man nun noch die Flußgeschwindigkeit innerhalb der beiden Körperstellungen für die Gesamtstrecke, so zeigt sich, daß der relativ geringe zeitliche Abstand zwischen den Injektionen keinen Einfluß auf die Geschwindigkeit des Blutstroms hat. Diese Tatsache läßt zwei Folgerungen zu:

1. Unter den aufgeführten Versuchsbedingungen sind die Messungen in jeweils einer Körperlage durch fast gleiche Meßwerte ausgezeichnet. Die geringfügigen Veränderungen der Meßbedingungen wie Raumtemperatur, wechselndes Injektionsvolumen entsprechend der Veränderungen des Indikators infolge der Halbwertszeit sowie unterschiedliche Punktionsstelle haben keinen Einfluß auf die Ergebnisse.
2. Die Meßergebnisse sind prinzipiell reproduzierbar. Die Tatsache, daß die Zunahme der Flußgeschwindigkeit bei einer Kippung auf 60° allein von den Gefäßen des Unterschenkels bewirkt wird, erlaubt den Schluß, daß zumindest bei dieser Körperlage im tiefen Venensystem gemessen wurde. Diese Überlegung wird durch die Tatsache erhärtet, daß für die orthostatische Regulation das oberflächliche (epifasciale) Venensystem von

geringerer Bedeutung ist und der Oberschenkel über ein quantitativ etwa gleiches epifasciales Gefäßsystem verfügt wie der Unterschenkel. Im Bereich des Oberschenkels hat sich jedoch unter den Bedingungen einer orthostatischen Belastung keine Beschleunigung des Blutstromes nachweisen lassen.

Eine Abhängigkeit der Strömungsgeschwindigkeit von Alter, Geschlecht wie auch rechtem oder linkem Bein wurde bei Gesunden nicht untersucht.

Bei der Gruppe der Postthrombotiker imponiert als Hauptbefund die bedeutend langsamere Strömung im Vergleich zu dem Kollektiv venengesunder Probanden. Dieser Unterschied der Stromgeschwindigkeit ist für alle vier Messungen wie auch die zwei Teilstrecken signifikant nachzuweisen. Zu den Stromgeschwindigkeiten des venösen Rückflusses aus der unteren Extremität bei Postthrombotikern sind uns Angaben in der Literatur nicht bekannt.

Die Thrombose der tiefen Venen stellt mit der teilweisen oder hauptsächlichen Verlegung der Abflußwege eine wesentliche Funktionseinschränkung dar. Auf die morphologischen und pathophysiologischen Folgen einer Thrombose wurde bereits in der Einleitung hingewiesen. Auch nach erfolgter Rekanalisation bedeutet sie weiterhin ein Strömungshindernis. Dabei verursacht die letztlich resultierende Verminderung des Strombahnquerschnittes keine Strömungsbeschleunigung, wie sich entsprechend physikalischer Überlegungen erwarten ließe. Vielmehr kommt es zu einer Stase, was sich im klinischen Befund

des Ödems äußert. Ein entscheidend vermehrter Umwegskreislauf über das oberflächliche Venensystem lässt sich phlebographisch in unseren Fällen nicht nachweisen. Zum anderen kann als Ursache für den verlangsamten Blutfluß der im Einzelfall unterschiedliche Verlust elastisch muskulöser Elemente der Venenwand angeführt werden.

Die zweite und vierte Messung zeigen im Unterschenkel eine schnellere Strömung als im Oberschenkel, hingegen unterscheiden sich die Strömungsgeschwindigkeiten in den genannten Meßstrecken bei der ersten und dritten Messung nicht. Dieser Befund ist im Gegensatz zu den übrigen Ergebnissen nur bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant. Bei der Deutung des Befundes ist zunächst ein Einfluß der Körperlage zu diskutieren. Innerhalb einer definierten Kippung ändern sich bei Venengesunden die Strömungsgeschwindigkeiten weder im Unterschenkel noch in einer anderen Teilstrecke. Bei Postthrombotikern scheint infolge der verringerten Flußgeschwindigkeit nach jeweils sieben Minuten - in fünfminütigem Abstand wurde in der jeweiligen Körperneigung die zweite Messung durchgeführt - genügend Blut in die Venen geflossen zu sein, um eine Zunahme der Geschwindigkeit zu bewirken, die natürlich zufolge der pathologischen Veränderungen nicht die Ausmaße annehmen kann wie bei gesunden Probanden. Bei Postthrombotikern scheint demnach eine verzögerte Antwort auf einen orthostatischen Belastungsreiz vorhanden zu sein.

Die Annahme einer weitgehenden Einschränkung und Verzögerung dieses regulativen Effektes wird durch die Tatsache unterstützt, daß der Lagewechsel der Versuchssper-

son keinen Einfluß auf die venöse Hämodynamik hat, wenn man der Prüfung die Verhältnisse der Meßstrecke gesamtes Bein zugrunde legt. Dabei hat es keinen Einfluß auf das Ergebnis, ob die erste mit der dritten oder die beiden ersten Messungen gegen die letzten zwei verglichen werden.

Daß sich innerhalb der Schräglagen des Probanden über der Strecke C die Geschwindigkeit des Rückflusses von Messung zu Messung nicht bemerkenswert ändern, ergibt gegenüber den bei Gesunden angestellten Überlegungen keine neuen Gesichtspunkte.

Auch bei der Gruppe der Varikösen stellt die hochsignifikant verlangsamte Strömung in allen Teilstrecken für jede der vier Messungen gegenüber dem venengesunden Kontrollkollektiv den Hauptbefund dar. Dieses Verhalten hat mehrere Gründe:

1. Die Stromstrecke ist durch Varizen und Umwegbildung verlängert.
2. Der teilweise oder völlige Verlust der Klappen läßt das Blut in vermehrtem Maße der Schwerkraft entsprechend zentrifugal strömen.
3. Durch Überdehnung und quantitativ unterschiedlichen Verlust der elastisch-muskulären Elemente ist der Querschnitt der Strombahn vergrößert und ein entsprechender Verlust vasokonstriktorischer Reaktionsmöglichkeit eingetreten.
4. Eine ausgeprägte Varikosis ist mit einer allgemeinen Bindegewebsschwäche vergesellschaftet. Damit ist das bindegewebige Widerlager in seiner Kompressionsfunktion gemindert. Stellt man die-

ses Widerlager künstlich mittels eines Gummistrumpfes oder einer Bandage wieder her und zwingt den erweiterten Venen einen geringeren Querschnitt auf, so steigt die Stromgeschwindigkeit wieder an.

Die versangsamte Strömung erklärt auch zwanglos die höhere Thrombosehäufigkeit auf dem Boden einer bestehenden Varikosis.

Neben diesem Hauptbefund der verminderten Flußgeschwindigkeit sollen noch folgende weitere Ergebnisse erwähnt und diskutiert werden. Bei einem Vergleich der Strecken Fuß-Knie und Knie-Leiste über alle vier Messungen stellt sich heraus, daß der Rückstrom im Unterschenkel signifikant schneller ist. Eine Erklärung ist in den veränderten anatomischen Verhältnissen zu finden. Von den elf untersuchten Patienten hatten zehn eine Varikosis des Stadiums zwei, das im wesentlichen durch eine Insuffizienz der Vena saphena magna gekennzeichnet ist. Die morphologische Schädigung lag also vorwiegend im Bereich des Oberschenkels, wo der venöse Rückstrom entsprechend stärker beeinträchtigt wird.

Erwartungsgemäß beeinflußt der Lagewechsel der Versuchsperson von 30° auf 60° Fuß-Tieflage die venöse Hämodynamik in keiner der vier Meßstrecken. Antwortmöglichkeiten auf orthostatische Reize sind bei variköser Erkrankten in weitergehendem Maße eingeschränkt als bei Postthrombotikern, wofür vor allem Klappenverlust und erweiterter Querschnitt der Strombahn verantwortlich sind.

Da uns in der Vergleichsgruppe der Venengesunden nur männliche Probanden zur Verfügung standen, die übrige

gen Gruppen aber aus männlichen und weiblichen Patienten zusammengesetzt sind, wurde am Kollektiv mit der zahlenmäßig günstigsten Verteilung - dem der Varikösen - der Einfluß des Geschlechts auf die Stromgeschwindigkeit untersucht. Durch Würfeln wurde die Zahl der weiblichen Probanden von sechs auf fünf reduziert, so daß das Verhältnis 5:5 ist. Vergleicht man die Meßwerte männlicher und weiblicher Versuchspersonen mittels Variananalyse und F-Test, so zeigt sich, daß ein signifikanter Einfluß des Geschlechts auf den venösen Rückstrom nicht besteht. Wir schließen daraus, daß das Geschlecht auf die venöse Hämodynamik des kranken varikösen Beines keinen Einfluß hat; über die Bedeutung des Geschlechts und evtl. Einflüsse von Zyklus und Gestationsvorgängen als Dispositionsfaktoren für Venenerkrankungen läßt sich mit unseren Ergebnissen allerdings keine Aussage machen.

Angaben in der Literatur bezüglich der Venenstromgeschwindigkeiten in der unteren Extremität bei Varikösen sind uns nicht bekannt.

Im Anschluß an die grundlegenden Versuche mit den drei Probandengruppen Gesunde, Postthrombotiker und Variköse wurde versucht, die Wirkung von Roßkastanienextrakt, dem allgemein eine venokonstriktorische Wirkung zugeschrieben wird, zu objektivieren.

Dabei bot sich an, nicht nur die erhaltenen Meßwerte innerhalb der Placebo- und Verumgruppe zu vergleichen, sondern auch aus der vorher untersuchten Gruppe der Varikösen eine gleiche Anzahl Meßwerte herauszunehmen und in die Betrachtung miteinzubeziehen. Dazu wurden die ersten acht Probanden der Gruppe "Variköse" gewählt.

Infolge des gekreuzten Doppelblindversuchs lässt sich die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse eindrucksvoll darlegen. Da bei jeder Versuchsperson die Untersuchungen an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt wurden, liegen jeweils echte neue Ausgangssituationen vor. Signifikante Unterschiede zwischen den Meßergebnissen an verschiedenen Tagen lassen sich nicht nachweisen. Dieser Befund ist im Sinne der Reproduzierbarkeit der Methode zu deuten. Unterstützt wird diese Auffassung durch Einbeziehen der acht Vergleichspersonen aus der Gruppe Variköse, die mit den Probanden des Doppelblindversuchs nicht identisch sind. Auch hier lassen sich über den Meßstrecken Knie-Leiste und gesamtes Bein keine bedeutenden Unterschiede zu den Ergebnissen der Placebo-Verumgruppe finden.

Da sich statistisch zwischen erster und zweiter Messung bezüglich der Stromgeschwindigkeiten in den drei Gruppen keine Differenzen sichern lassen, braucht in der Folge nicht zwischen erstem und zweitem Meßwert unterschieden zu werden. Es zeigt sich, daß innerhalb der Meßstrecken Fuß-Knie, Knie-Leiste und gesamtes Bein keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven mit Placebo und Verum nachweisbar sind.

Berücksichtigt man die acht Probanden aus der Gruppe "Variköse", verändern sich die Ergebnisse nur unwesentlich. Lediglich in dem Abschnitt Fuß-Knie ist der Rückfluß des Blutes schneller als bei den Placebo- und Verumkollektiven. Legt man der Prüfung jedoch das Bein in seiner Gesamtheit zugrunde, sind signifikante Unterschiede in der Strömungsgeschwindigkeit nicht mehr nachzuweisen. Die Differenz bezüglich des Unterschenkels ergibt sich im wesentlichen aus der Lokalisation

der morphologischen Schädigung. Im Gegensatz zu den acht Patienten aus der Gruppe "Variköse", wo in keinem Falle der Unterschenkel der Sitz der dominierenden Schädigung war, stellt bei den anderen acht Patienten der Unterschenkel in drei Fällen die Lokalisation der funktionell bedeutenderen Läsion dar.

Obgleich sich zwischen Placebo und Verum anhand des Beinabschnittes Oberschenkel keine signifikante Differenz im Strömungsverhalten nachweisen lässt, fällt doch auf, daß in der Gruppe Verum eine Beschleunigung auftritt. Die Meßwerte liegen fast doppelt so hoch wie in der Placebogruppe und den acht Patienten aus dem Kollektiv Variköse. Möglicherweise ließe sich daraus eine Tendenz zur Steigerung des venösen Rückstromes ableiten. Dabei bleibt jedoch zu bedenken, daß 2.1 cm s^{-1} noch weit unter dem Mittelwert von 7.9 cm s^{-1} bei Gesunden liegt und somit eine echte therapeutische Wirkung wohl nicht gegeben ist. Ein wesentlicher Einfluß von Roßkastanienextrakt auf den venösen Rückfluß nach einmaliger oraler Gabe läßt sich unter unseren Versuchsbedingungen nicht nachweisen.

V. Zusammenfassung.

Die Geschwindigkeit des venösen Rückstroms aus der unteren Extremität bei venengesunden Probanden, Postthrombotikern und Varikösen wurde nach Injektion des J^{131} -Hippuran in eine Vene des Fußrückens gemessen.

Dabei konnten in der Gruppe der venengesunden Probanden die in der Literatur angegebenen Strömungsgeschwindigkeiten bestätigt werden. Eine steilere Fuß-Tieflage der

Probanden bewirkt eine signifikante Beschleunigung des Blutflusses in proximaler Richtung. Dieser im Sinne einer orthostatischen Regulation gedeutete Effekt wird allein auf Veränderungen in den tiefen Venen des Unterschenkels zurückgeführt.

Bei Postthrombotikern konnte eine gegenüber der venengesunden Gruppe hochsignifikant langsamere Strömungsgeschwindigkeit des Blutes nachgewiesen werden. Diese Funktionseinschränkung erfaßt sowohl Unterschenkel wie Oberschenkel. Bei Postthrombotikern scheinen noch - wenn auch verzögert - Antwortmöglichkeiten auf orthostatische Reize im Sinne einer Regulation vorhanden zu sein, die ebenfalls im tiefen Venengebiet des Unterschenkels erfolgt.

Bei Varikösen hat die Verminderung der Geschwindigkeit des venösen Rückstroms die gleiche Größenordnung wie bei der Patientengruppe mit postthrombotischem Syndrom. Im Gegensatz zu den Postthrombotikern ist jedoch die Antwortmöglichkeit auf orthostatische Belastung infolge des Klappenverlustes und der wesentlich erweiterten Strombahn bei den Varizenträgern geringer. Im venösen Stromgebiet des Unterschenkels lässt sich nach Kippung des Probanden mit unserer Versuchsanordnung keine Beschleunigung der Strömung feststellen.

Mit der gleichen Methode wurde im gekreuzten Doppelblindversuch die Wirkung von Roßkastanienextrakt auf die venöse Hämodynamik bei Varikösen untersucht. Eine statistisch signifikante Wirkung nach einmaliger oraler Gabe von 220 mg Roßkastanienextrakt ließ sich dabei nicht nachweisen. Jedoch konnte mittels des gekreuzten Doppelblindversuchs die Reproduzierbarkeit der Meßwerte eindrucksvoll bestätigt werden, so daß die Methode prinzipiell zur Prüfung des Einflusses von Pharmaka auf die Strömung von Extremitätenvenen geeignet erscheint.

VI. Tabellen: Einzelwerte, Mittelwerte und Standard-
abweichung

1. Gesunde

	A I	B I	C I	A II	B II	C II
1	3.28	6.10	4.25	3.28	7.90	4.60
2	3.40	4.00	3.46	4.00	4.65	4.30
3	11.00	9.35	10.00	13.10	9.35	10.80
4	5.35	12.90	7.45	8.70	9.60	9.10
5	5.50	2.50	3.30	9.20	2.50	3.50
6	8.80	2.90	4.50	8.50	3.06	4.70
7	3.22	10.00	4.75	3.78	11.05	5.50
8	16.50	12.30	14.12	14.40	13.90	14.50
9	6.85	13.80	9.15	7.10	12.70	9.05
10	6.70	4.70	5.50	7.40	4.75	5.85
11	7.10	6.45	6.75	6.75	7.25	7.00
$\bar{x}$	7.06	7.72	6.65	7.83	7.88	7.17
s^2	15.56	17.03	11.06	12.76	14.74	11.31
s	3.94	4.12	3.32	3.57	3.83	3.36
	A III	B III	C III	A IV	B IV	C IV
1	3.92	7.60	5.90	4.50	8.60	5.25
2	6.95	4.60	5.50	6.10	5.15	5.60
3	19.70	11.20	14.00	18.50	13.80	15.50
4	12.00	9.00	10.30	17.40	8.00	11.60
5	9.20	2.80	4.30	14.10	2.90	4.90
6	12.10	3.08	5.10	27.00	2.86	5.50
7	5.75	8.95	6.90	9.40	5.40	6.90
8	24.70	13.40	17.50	24.70	12.60	17.00
9	13.00	21.40	16.10	17.80	14.70	16.10
10	18.70	5.20	8.35	16.00	4.75	7.55
11	13.20	8.55	10.30	11.50	7.25	8.85
$\bar{x}$	12.65	8.70	9.47	15.18	7.81	9.52
s^2	40.08	28.64	21.25	49.84	17.81	22.16
s	6.33	5.35	4.61	7.06	4.22	4.70

Legende: s. nächste Seite

2. Postthrombotiker

	A I	B I	C I	A II	B II	C II
1	3.80	1.66	2.30	4.50	2.58	3.30
2	6.50	2.06	3.25	4.50	2.82	3.50
3	3.60	2.80	3.20	3.90	2.14	2.90
4	2.30	.79	1.23	2.10	1.67	1.88
5	3.10	2.76	2.90	5.55	2.60	3.50
6	1.69	.48	.70	1.32	.54	.74
7	12.40	3.34	5.05	12.00	3.40	5.10
8	2.94	4.25	3.50	1.96	1.35	1.58
9	1.42	1.49	1.45	1.38	1.41	1.40
10	6.15	7.80	6.85	9.00	9.45	9.20
11	1.20	3.42	1.77	3.00	2.38	2.66
$\bar{x}$	4.10	2.80	2.92	4.47	2.75	3.25
s^2	10.61	4.07	3.21	11.22	5.56	5.38
s	3.25	2.01	1.79	3.35	2.35	2.31

	A III	B III	C III	A IV	B IV	C IV
1	3.70	1.21	1.83	4.50	2.58	3.30
2	6.30	2.80	3.50	9.00	2.08	3.50
3	4.50	1.24	2.10	4.90	.66	1.60
4	2.40	1.30	1.78	2.80	1.73	2.20
5	5.40	7.20	6.20	4.85	6.70	5.65
6	10.40	.55	.70	1.24	.76	.93
7	14.40	2.64	4.25	7.20	2.70	3.85
8	1.53	3.10	2.07	2.30	2.88	2.58
9	1.75	.99	1.26	2.20	1.21	1.59
10	6.50	9.45	7.70	8.15	4.80	6.05
11	2.80	2.86	2.84	1.02	.74	.85
$\bar{x}$	5.42	3.03	3.11	4.37	2.44	2.91
s^2	15.57	7.86	4.68	7.67	3.50	3.09
s	3.94	2.80	2.16	2.77	1.87	1.76

A: Unterschenkel B: Oberschenkel C: gesamtes Bein

I, II, III, IV: Zeitenfolge der Messungen

$\bar{x}$: Mittelwert

s^2 : Quadrat der Standardabweichung

s: Standardabweichung

3. Variköse

	A I	B I	C I	A II	B II	C II
1	2.60	.28	.50	1.00	.88	.96
2	1.70	1.24	1.45	2.000	.83	1.18
3	1.10	.77	.92	1.90	1.36	1.60
4	4.30	.58	1.10	12.60	.64	1.20
5	14.50	1.49	3.00	2.40	1.06	1.50
6	2.40	.89	1.30	4.20	.43	.80
7	3.00	1.50	2.00	3.10	2.50	2.80
8	1.41	1.22	1.30	2.03	1.10	1.45
9	1.50	.58	.87	2.40	.57	1.08
10	5.20	.78	1.55	5.20	.75	1.50
11	2.70	1.19	1.66	2.10	1.17	1.50
$\bar{x}$	3.67	.95	1.42	3.53	1.02	1.41
s^2	14.44	.15	.44	10.39	.31	.27
s	3.80	.39	.66	3.22	.56	.52

	A III	B III	C III	A IV	B IV	C IV
1	2.20	.90	1.26	1.40	.79	1.00
2	2.40	1.44	2.28	3.50	1.83	2.40
3	1.90	.72	1.06	.95	.73	.83
4	3.80	1.58	2.20	7.90	2.24	3.40
5	10.90	1.42	2.30	6.80	1.29	2.40
6	2.40	.61	.80	.80	.80	.80
7	5.10	4.90	5.00	2.50	1.39	1.80
8	2.53	1.42	1.73	4.50	1.24	2.00
9	1.87	1.64	1.76	2.30	1.67	1.95
10	4.70	.77	1.50	6.70	1.03	1.95
11	3.80	1.68	2.30	5.40	1.10	1.85
$\bar{x}$	3.78	1.55	2.06	3.88	1.28	1.85
s^2	6.83	1.38	1.30	6.41	.22	.59
s	2.61	1.17	1.14	2.53	.47	.76

A: Unterschenkel E: Oberschenkel C: gesamtes Bein

I, II, III, IV: Zeitenfolge der Messungen

$\bar{x}$: Mittelwert s^2 : Quadrat der Standardabweichung

s: Standardabweichung

F-Test (Signifikanz-Test)

C Random-Faktor

	SAQ	f	MAQ	F-Wert	Nr.
Rest	3730470.07	180	20724.83		1
AB D	1563815.36	12	130317.94	6.28	2
AB	860045.72	6	143340.95	6.91	3
A C(D)	3011973.87	90	33466.37		4
A D	2042885.72	6	340480.95	16.42	5
A	1444018.23	3	481339.41	14.38	6
BC(D)	8591173.74	60	143186.22		7
B D	196714.08	4	49178.52	2.37	8
B	3964163.67	2	1982081.83	13.84	9
C(D)	23293940.11	30	776464.67		10
D	34492164.45	2	17246082.22	22.21	11
Summe	83191365.07	395			

A: Nummer der Injektion

B: Strecken: Fuß-Knie, Knie-Leiste, gesamtes Bein

C: Zahl der Patienten Random-Faktor

D: Gruppen: Gesunde, Postthrombotiker, Variköse

SAQ: Summe der Abweichungsquadrate

f: Freiheitsgrad

MAQ: Mittleres Abweichungsquadrat

F-Wert: Signifikanz

4. Variköse mit Placebo

	A I	B I	C I	A II	B II	C II
1	.28	.24	.26	.47	1.67	.07
2	4.30	2.50	3.20	2.30	.95	1.35
3	.65	.81	.66	1.23	.90	1.04
4	1.12	1.27	1.19	1.14	1.15	1.15
5	.88	.58	.72	.87	.60	.71
6	.66	1.35	.91	1.12	1.25	1.18
7	.85	.36	.55	.85	1.15	.98
8	.50	.51	.51	.62	.58	.61
$\bar{x}$	1.15	.95	1.00	1.07	1.03	.88
s^2	1.67	.55	.86	.31	.12	.16
s	1.29	.74	.93	.56	.35	.40

5. Variköse mit Verum

	A I	B I	CI	A II	B II	C II
1	.25	.88	.54	.41	1.52	.73
2	1.98	6.10	3.00	1.85	3.76	2.50
3	.63	1.72	.94	.92	2.54	1.37
4	.71	2.86	1.14	1.05	1.28	1.15
5	.83	1.20	.98	.84	1.23	1.00
6	.28	.77	.42	.38	1.55	.63
7	1.21	1.00	1.10	.73	1.88	1.03
8	.24	.31	.27	.30	2.98	.57
$\bar{x}$	.76	1.85	1.04	.81	2.09	1.12
s^2	.35	3.53	.72	.25	.83	.38
s	.59	1.87	.85	.50	.91	.61

A: Unterschenkel B: Oberschenkel C: gesamtes Bein

I, II, III, IV: Zeitenfolge der Messungen

$\bar{x}$: Mittelwert

s^2 : Quadrat der Standardabweichung

s: Standardabweichung

6. Variköse aus Teil A

	A I	B I	C I	A II	B II	C II
1	2.60	.28	.50	1.00	.88	.96
2	1.70	1.24	1.45	2.00	.83	1.18
3	1.10	.77	.92	1.90	1.36	1.60
4	4.30	.58	1.10	12.60	.64	1.20
5	14.50	1.49	3.00	2.40	1.06	1.50
6	2.40	.89	1.30	4.20	.43	.80
7	3.00	1.50	2.00	3.10	2.50	2.80
8	1.41	1.22	1.30	2.03	1.10	1.45
$\bar{x}$	3.87	1.87	1.69	3.65	1.32	1.67
s^2	19.44	6.76	5.76	3.68	4.04	7.82
s	4.44	2.63	2.48	3.73	2.02	2.87

A: Unterschenkel B: Oberschenkel C: Gesamtes Bein
I, II; Zeitenfolge der Messungen

$\bar{x}$: Mittelwert s^2 : Quadrat der Standardabweichung

s: Standardabweichung

F - Test

C Random-Faktor

	SAQ	f	MAQ	F-Wert	Nr.
Rest	736212.29	42	17528.86		1
AB D	497.65	4	124.41	.00	2
AB	3102.72	2	1551.36	.08	3
A C(D)	562567.70	21	26788.93		4
A D	1738.93	2	869.46	.03	5
A	164.69	1	164.69	.00	6
BC(D)	887740.62	42	21136.68		7
B D	677354.48	4	169338.62	8.01	8
B	135934.88	2	67967.44	3.21	9
C(D)	939095.37	21	44718.82		10
D	290991.26	2	145495.63	3.25	11

Summe 4235400.63 143

F - Test

C Random-Faktor

	SAQ	f	MAQ	F-Wert	Nr.
Rest	960644.96	48	20013.43		1
AB D	19590.91	6	3265.15	.16	2
AB	12071.11	6	2011.85	.10	3
A C(D)	782832.03	24	32618.00		4
A D	20538.75	3	6846.25	.20	5
A	41537.95	3	13845.98	.42	6
BC(D)	1155767.16	16	72235.44		7
B D	86613.21	2	43306.60	.59	8
B	1607396.61	2	803698.30	11.12	9
C(D)	1139594.63	8	142449.32		10
D	13125.20	1	13125.20	.09	11
Summe	5839712.59	119			

F-Test der Prüfung auf geschlechtsbedingte Unterschiede der Geschwindigkeit des venösen Rückstroms bei Varikösen.

Zur statistischen Auswertung der Meßergebnisse

In den vorangegangenen Varianztabellen sind die Ergebnisse von VA und F-Test zusammengefaßt.

Es werde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % vorgegeben. Dann lassen sich die F-Werte der Tabelle wie folgt beurteilen.

1. Faktor D: Patientenkollektiv.

Der errechnete Wert (22.21) ist größer als der Tabellenwert (5.39). Die drei Mittelwerte für Gesunde, Postthrombotiker und Variköse sind verschieden. Ob alle voneinander verschieden sind oder ob sich nur einer von den beiden anderen abhebt, muß noch mit dem Scheffé-Test geprüft werden.

2. Faktor B: Meßstrecke.

Der errechnete Wert (13.84) ist größer als der Tabellenwert (4.98). Die drei Mittelwerte für Unterschenkel, Oberschenkel und gesamtes Bein sind verschieden. Ob alle drei voneinander verschieden sind oder ob sich nur einer von den beiden anderen abhebt, muß noch mit dem Scheffé-Test geprüft werden.

3. Wechselwirkung BD: Meßstrecke x Patientenkollektiv.

Der errechnete F-Wert (2.37) ist kleiner als der Tabellenwert (3.65), also nicht signifikant. Es liegt keine Wechselwirkung zwischen Meßstrecke und Patientengruppe vor, d.h. die Unterschiede zwischen den Meßstrecken treten bei allen Patientengruppen gleichermaßen auf.

4. Faktor A: Injektion.

Der errechnete F-Wert (14.38) ist größer als der Tabellenwert (4.01). Es besteht bei allen Patientengruppen

pen und allen Meßstrecken ein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen nach den vier verschiedenen Injektionen. Welche Signifikanzen im einzelnen vorliegen, muß mit dem Scheffé-Test geprüft werden.

5. Wechselwirkung AD: Injektion x Patientenkollektiv.

Der errechnete F-Wert (16.42) ist größer als der Tabellenwert (3.01), also signifikant. Das bedeutet, daß die Differenzen zwischen den Injektionen bei den einzelnen Patientengruppen unterschiedlich groß sind. Welche Unterschiede im einzelnen vorliegen, muß wieder mit dem Scheffé-Test geprüft werden.

6. Wechselwirkung AB: Injektion x Meßstrecke.

Der errechnete F-Wert (6.91) ist größer als der Tabellenwert (2.90). Die Signifikanz dieser Wechselwirkung besagt, daß die Unterschiede zwischen den einzelnen Injektionen auch bezüglich der Meßstrecken wieder verschieden groß ausfallen. Wie die Unterschiede im einzelnen aussehen, muß wieder mit dem Scheffé-Test geprüft werden.

7. Wechselwirkung ABD: Injektion x Meßstrecke x Patientenkollektiv.

Der errechnete F-Wert (6.28) ist größer als der Tabellenwert (1.81). Die Signifikanz dieser Wechselwirkung bedeutet, daß die Differenzen der Mittelwerte für die Injektionen sowohl für die einzelnen Meßstrecken unterschiedlich groß ausfallen, als auch, daß sie dann noch innerhalb der Patientengruppen verschieden groß sind. Mit Hilfe des Scheffé-Testes müssen die Unterschiede noch geprüft werden.

Prüfung der Meßwerte der einzelnen untersuchten Gruppen auf Signifikanz.

Mit den folgenden Rechenansätzen werden die Vergleichswerte zur Prüfung der Meßergebnisse auf Signifikanz ermittelt. Für die einzelnen Messungen und Meßstrecken werden die entsprechenden Zahlen aus der Varianzanalyse aufgeführt.

1. Gesunde

a. Unterschenkel-Oberschenkel

Faktoren: A Meßwerte

B Meßstrecken

D Gruppen

aa. 1. Inj. 30° US - 1. Inj. 30° OS

bb. 2. Inj. 30° US - 2. Inj. 30° OS

cc. 1. Inj. 60° US - 1. Inj. 60° OS

dd. 2. Inj. 60° US - 2. Inj. 60° OS

MAQ = 20724.83

k = Anzahl der zu vergleichenden Mittelwerte gleicher Stufe = 3

n = Zahl der Meßwerte (33), aus denen die k Mittelwerte errechnet worden sind.

$$s^2 = (k-1) \cdot F_{99}; k-1, n-k = 2.5.39$$

$$s^2 = 10.78$$

$$s = 3.28$$

$$\sigma_L = 61.38$$

$$s \cdot \sigma_L = 201.53$$

zu aa. $706.36 - 772.73 = 66.37$

bb. $783.73 - 788.27 = 4.54$

cc. $1265.64 - 870.73 = 394.91$

dd. $1518.18 - 781.91 = 736.27$

Ist eine Differenz größer als der Wert $s \cdot \sigma_L$ (Scheffé-Wert), so sind die Unterschiede der einzelnen Stromgeschwindigkeiten signifikant (1 %-Niveau).

b. 1. Inj. 30° gegen 1. Injektion 60°

Faktoren: A, B, D

aa. 1. Inj. 30° US - 1. Inj. 60° US

bb. 1. Inj. 30° OS - 1. Inj. 60° OS

cc. 1. Inj. 30° gB - 1. Inj. 60° gB

$k = 4$

$n = 44$

$s^2 = 3.40$; $3.40 = 3.4.31$

$s = 3.60$

$\sigma_L = 61.38$

$s \cdot \sigma_L = 220.71$

zu aa. $706.03 - 1265.64 = 559.28$

bb. $772.73 - 870.73 = 98.00$

cc. $666.00 - 974.73 = 281.73$

c. Gesamtvergleich erster und zweiter gegen dritte und vierte Messung.

Faktoren: A, B, D

aa. 30° US - 60° US

bb. 30° OS - 60° OS

cc. 30° gB - 60° gB

$$k = 4$$

$$n = 44$$

$$s = 3.60$$

$$\sigma_L = 86.81$$

$$s \cdot \sigma_L = 312.52$$

$$\text{zu aa. } (706.36 + 783.73) - (1265.64 + 1518.18) = 1293.73$$

$$\text{bb. } (772.73 + 788.27) - (870.73 + 781.91) = 91.64$$

$$\text{cc. } (666.00 + 717.27) - (947.73 + 952.27) = 516.73$$

d. Vergleich der ersten gegen die zweite und der dritten gegen die vierte Messung.

Faktoren: A, B, D

aa. 1. Inj. - 2. Inj.

bb. 3. Inj. - 4. Inj.

Für den Scheffé-Test gilt derselbe Ansatz wie b.

Scheffé-Wert: 220.71

$$\text{zu aa. } 666.00 - 717.27 = 51.27$$

$$\text{bb. } 947.73 - 952.27 = 4.54$$

2. Postthrombotiker.

Für die Gruppe der Postthrombotiker und Varikösen gelten dieselben Scheffé-Werte, so daß in der gleichen Reihenfolge und mit denselben Ansätzen wie bei der Gruppe Gesunde geprüft werden kann. Es werden daher in der Folge nur die notwendigen Angaben gemacht.

a. Unterschenkel - Oberschenkel

Scheffé-Wert: 201.53 (1 %-Niveau); 155.91 (5 %-Niveau)

zu aa. $410.00 - 280.45 = 129.55$

bb. $447.36 - 275.82 = 171.54$

cc. $457.45 - 303.09 = 154.36$

dd. $437.82 - 244.00 = 193.82$

b. 1. Inj. 30° - 1. Inj. 60°

Scheffé-Wert: 220.71

zu aa. $410.00 - 457.45 = 47.45$

bb. $280.45 - 303.09 = 22.64$

cc. $292.73 - 311.18 = 18.45$

c. Gesamtvergleich erster und zweiter gegen dritte und vierte Messung

Scheffé-Wert: 312.52

zu aa. $(410.00+447.36) - (457.45+437.82) = 37.91$

bb. $(280.45+275.82) - (303.09+244.00) = 9.18$

cc. $(292.73+325.09) - (311.18+291.82) = 14.82$

d. Vergleich der ersten gegen die zweite und der dritten gegen die vierte Messung.

Scheffé-Wert: 220.71

zu aa. $292.73 - 325.09 = 32.36$

bb. $311.18 - 291.82 = 19.36$

3. Variköse

a. Unterschenkel - Oberschenkel

Scheffé-Wert: 201.53

zu aa. $367.36 - 95.64 = 271.72$

bb. $353.91 - 102.64 = 251.27$

cc. $378.18 - 155.27 = 222.91$

dd. $388.64 - 128.27 = 260.37$

b.1Inj. $30^{\circ} - 1. \text{ Inj. } 60^{\circ}$

Scheffé-Wert: 220.71

zu aa. $367.36 - 378.18 = 10.28$

bb. $95.64 - 155.27 = 59.63$

cc. $142.27 - 206.27 = 64.00$

c. Gesamtvergleich erster und zweiter gegen dritte und vierte Messung

Scheffé-Wert: 312.52

zu aa. $(367.36+353.91) - (378.18+388.64) = 45.55$

bb. $(95.64+102.64) - (155.27+128.27) = 85.26$

cc. $(142.27+141.54) - (206.27+185.27) = 107.73$

d. Vergleich der ersten gegen die zweite und der dritten gegen die vierte Messung

Scheffé-Wert: 220.71

zu aa. $142.27 - 141.54 = 0.73$

bb. $206.27 - 185.27 = 21.00$

4. Vergleich der Venenstromgeschwindigkeiten von
Gesunden mit Postthrombotikern
Scheffé-Wert: 201.53

a. Unterschenkel

- aa. 1. Inj. 30° US - 1. Inj. 30° US
- bb. 2. Inj. 30° US - 2. Inj. 30° US
- cc. 1. Inj. 60° US - 1. Inj. 60° US
- dd. 2. Inj. 60° US - 2. Inj. 60° US

b. Oberschenkel

- aa. 1. Inj. 30° OS - 1. Inj. 30° OS
- bb. 2. Inj. 30° OS - 2. Inj. 30° OS
- cc. 1. Inj. 60° OS - 1. Inj. 60° OS
- dd. 2. Inj. 60° OS - 2. Inj. 60° OS

c. Gesamtes Bein

- aa. 1. Inj. 30° gB - 1. Inj. 30° gB
- bb. 2. Inj. 30° gB - 2. Inj. 30° gB
- cc. 1. Inj. 60° gB - 1. Inj. 60° gB
- dd. 2. Inj. 60° gB - 2. Inj. 60° gB

zu Unterschenkel

- aa. $706.36 - 410.00 = 296.36$
- bb. $783.73 - 447.36 = 333.37$
- cc. $1265.64 - 457.45 = 808.19$
- dd. $1518.18 - 437.82 = 1080.36$

zu Oberschenkel

- aa. $772.73 - 280.45 = 492.28$
- bb. $788.27 - 275.82 = 512.45$
- cc. $870.73 - 303.09 = 567.64$
- dd. $781.91 - 244.00 = 537.91$

zu gesamtes Bein

- aa. $666.00 - 292.73 = 373.27$
- bb. $717.27 - 325.09 = 392.18$
- cc. $947.73 - 311.18 = 636.55$
- dd. $952.27 - 291.82 = 660.45$

5. Vergleich der Venenstromgeschwindigkeit von
Gesunden mit Varikösen

Anordnung wie 4.

Scheffé-Wert: 201.53

zu Unterschenkel

$$\text{aa. } 706.36 - 367.36 = 339.00$$

$$\text{bb. } 783.73 - 353.91 = 429.82$$

$$\text{cc. } 1265.64 - 378.18 = 887.46$$

$$\text{dd. } 1518.18 - 388.64 = 1129.54$$

zu Oberschenkel

$$\text{aa. } 772.73 - 95.64 = 677.09$$

$$\text{bb. } 788.27 - 102.64 = 685.63$$

$$\text{cc. } 870.73 - 155.27 = 715.46$$

$$\text{dd. } 781.91 - 128.27 = 653.64$$

zu gesamtes Bein

$$\text{aa. } 666.00 - 142.27 = 523.73$$

$$\text{bb. } 717.27 - 141.54 = 575.73$$

$$\text{cc. } 947.73 - 206.27 = 741.46$$

$$\text{dd. } 952.27 - 185.27 = 767.00$$

6. Statistische Prüfung der Meßergebnisse nach Gabe eines venenaktiven Pharmakons

Faktoren: B, D

MAQ: 21136.68

k = 3

n = 48

s = 3.20

$\sigma_L = 51.40$

s. $\sigma_L = 164.48$ (1 %-Niveau)

Scheffé-Wert für 5 %-Niveau: 130.05

Die Meßwerte folgender Strecken und Gruppen werden miteinander verglichen:

a. Strecke Fuß-Knie

aa. Placebo gegen Verum

bb. Placebo gegen variköse Vergleichsgruppe

cc. Verum gegen variköse Vergleichsgruppe

zu aa. $111.50 - 78.87 = 32.63$

bb. $111.50 - 376.50 = 265.00$

cc. $78.87 - 376.50 = 297.63$

b. Strecke Knie-Leiste, Reihenfolge wie unter a.

zu aa. $99.19 - 197.37 = 98.18$

bb. $99.19 - 104.81 = 5.62$

cc. $197.37 - 104.81 = 92.56$

c. Strecke gesamtes Bein, Reihenfolge wie unter a, b

zu aa. $98.44 - 108.56 = 10.12$

bb. $98.44 - 144.12 = 45.68$

cc. $108.56 - 144.12 = 35.56$

Bei Differenzen, die größer als der Scheffé-Wert sind, liegt Signifikanz der Unterschiede vor.

VII. Literatur

1. Brockmann, S.K., The pathologic physiology of
J.S.Vasko: phlegmasia cerulea dolens.
Surgery 59, 997-1007 (1966)
2. Doerr, W.: Pathologische Anatomie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York, 1970, Bd. 1
3. Feine, U., Nuklearmedizin, Szintigraphische
K.zum Winkel: Diagnostik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1969
4. Greenfield, A.D.M., Methods for the investigation of
R.J.Whitney, the peripheral blood flow
J.F.Mowbray: Brit. Med. Bull. 19, 101 (1963)
5. Greitz, T.: The technique of ascending phlebo-
graphy of the lower extremity.
Acta radiol. (Stockholm) 42, 421
(1954)
6. Hamperl, H.: Lehrbuch der Allgemeinen Patho-
logie und der pathologischen
Anatomie. 28. Aufl.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York, 1968
7. Hegglin, R., Kreislaufdiagnostik mit der Farb-
W. Rutishauser: stoffverdünnungsmethode
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962

8. Hobbs, J.T., Reproducibility of the indicator dilution method using J^{131} in haemodynamic studies.
E.A. Edwards: J. cardiovasc. Surg. 7, 34 (1966)

9. Kappert, A.: Lehrbuch und Atlas der Angiologie.
Verlag Hans Huber, Stuttgart, Wien, Bern, 1969, 4. Aufl.

10. Kappert, A.: Die modernen Meßmethoden der arteriellen und venösen Extremitätendurchblutung
Praxis 55, 806 (1966)

11. Kappert, A.: Die Analyse der arteriovenösen Kurzschlüsse und der venösen Hämodynamik im Bereich der Gliedmaßen mit Hilfe der Thermodilutionsmethode.
Zbl. f. Phlebologie 4, 228 (1964)

12. Kappert, A., Angiologische Untersuchungen mit der
E. Frey: Thermodilutionsmethode.
Z. Kreislaufforschung 54, 384 (1965)

13. Leu, H.J. Die Spontanrekanalisation thrombotischer Venenverschlüsse in pathologisch-anatomischer Sicht.
Zbl. f. Phlebologie 7, 4-6 (1968)

14. Ludbrook, J.: Aspects of venous function in lower limbs.
Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1966

15. May,R., R.Nissl: Phlebographische Studien über die Venen der Kniekehle und der Wade.
Fortschritte Röntgenstrahlen,
109, 614-622 (1968)
16. May,R., R.Nissl.: Phlebographische Studien zur Anatomie der Beinvenen.
Fortschritte Röntgenstrahlen 104,
(1966)
17. Meyerowitz,B.R., Measurement of the velocity of
R.Nelson: blood in lower limb veins with
and without compression.
Surgery 56, 481 (1964)
18. Netzer,C.O.: Die Strömungsverhältnisse im tiefen Venensystem beim postthrombotischen Syndrom.
Zbl. Chirurgie 83: 1698-1706 (1958)
19. Rieckert,H.: Primäre Therapieziele bei der hypertonen Fehlregulation.
Fortsch.d.Med. 89, 173 (1971)
20. Rieckert,H.: Die Häodynamik des venösen Rückflusses aus der unteren Extremität.
Arch.Kreislaufforschg. 62,293-318
(1970)

21. Rieckert, H., Effects of a proteinase - inhibi-
P. Pauschinger, tor on the peripheral circulation.
P. Matis: Proteasis and antiproteases in car-
 dioangiology.
 Int. Symp. Vietri 1969

22. Rutishauser, W., Cinedensitometrie - eine besondere
J. Stucky, Indikatorverdünnungsmethode.
N. Schad: Cardiologica 49, 183 (1966)

23. Rutishauser, W., Videodensitometrische Durchflußmes-
J. Stucky, N. Schad, sungen im intakten Kreislauf.
H. J. Simon u. a.: Cardiologica 50, 291 (1967)

24. Samek, L., Der Einfluß des Valsalvaschen
K. Bakos: Preßversuchs auf den venösen Rück-
 strom aus den Beinen.
 Z. Kreislaufforschg. 58, 289-294 (1969)

25. Schneider, W., Die chronisch-venöse Insuffizienz.
H. Fischer: Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1969

26. Sevelius, G.: Radioisotopes and circulation.
 Little, Brown and Co., Boston, 1965

27. Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie.
 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970

28. Snyder, M. A., Haemodynamics of phlegmasia cerulea
J. T. Adams, S. F. dolens.
Schwartz: Surg. Gynec. Obstet. 125, 342-346 (1967)

Lebenslauf.

Als Sohn des Apothekers Fritz Maubach und seiner Frau Elsbeth, geb. Spielmann, wurde ich am 14. Dezember 1941 in Frankfurt/Main geboren.

Nach vierjähriger Grundschule in Friesenhausen (Rhön) Besuch des humanistischen Gymnasiums in Fulda. Abitur am 17. März 1961. Anschließend leistete ich meinen Dienst bei der Bundeswehr bis Oktober 1962 ab.

Im WS 62/63 begann ich das Medizinstudium in Marburg/Lahn. Das Vorphysikum legte ich im SS 1963 ab. Danach folgte eine zweijährige Praktikantenzeit als Pharmazeut in Fulda. Das pharmazeutische Staatsexamen legte ich nach dem SS 1968 in Marburg ab. Im Anschluß an das SS 1969 bestand ich das Physikum, ebenfalls in Marburg. Im folgenden WS begann ich das klinische Studium in Gießen.

Herrn Prof. Dr.med. Heinrich danke ich herzlich
für Themenstellung und Förderung.

Herrn Prof. Dr.med. Grebe gilt mein Dank für die
Überlassung eines Strahlenmeßgerätes.

Herr Dr.med. H. Braun hat mich freundlicherweise
bei Venographien unterstützt.

Herrn Diplom-Mathematiker Höbel darf ich für
seinen Rat bei statistischen Fragestellungen
und Problemen danken.

